

**UNTERSUCHUNGEN ÜBER DIE
MEDIKAMENTÖSE BEEINFLUSSUNG
DER VISKOSITÄT DES BLUTES**

Gertraud Barborka

1974



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554607_0042

Aus der Medizinischen Poliklinik der Universität München

Direktor: Professor Dr. N. Zöllner

UNTERSUCHUNGEN ÜBER DIE MEDIKAMENTÖSE BEEINFLUSSUNG
DER VISKOSITÄT DES BLUTES

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin

verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät

der Ludwig Maximilian-Universität zu München

vorgelegt von

Gertraud Barborka

aus München

München 1974

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. H. Hess

Mitberichterstatter: Prof. Dr. med. N. Zöllner

Dekan: Prof. Dr. med. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 24.9.1974



I N H A L T S V E R Z E I C H N I S

A. EINLEITUNG

Bedeutung der Viskosität des Blutes für die Regulation der Durchblutung	1
---	---

B. HAUPTTEIL

I. <u>Untersuchungen über die medikamentöse Beeinflussung der Viskosität des Blutes</u>	3
1. Mechanismen zur Veränderung der Blutviskosität in der Literatur	3
2. Untersuchte Medikamente und andere Substanzen zur Beeinflussung der Blutviskosität.	5
II. <u>Rheologische Nomenklatur, Definitionen</u>	7
1. Definition und Ableitung der Viskosität	7
2. Ableitung des Geschwindigkeitsgefälles und der Scherkraft	8
3. Newton'sche - Nicht-Newton'sche Flüssigkeiten	9
4. Viskositätsbestimmung von Nicht-Newton'schen Flüssigkeiten. Vergleich zwischen Kapillar- und Kegel-Platte Viskosimeter	9
III. <u>Material und Methode</u>	10
1. Gerätebeschreibung des verwendeten Brookfield-LV-Mikro-Kegel-Platte-Viskosimeter, Eichkurve	10
2. Durchführung der Untersuchungen	13
IV. <u>Ergebnisse der Untersuchungen - Tabellen mit Auswertung</u>	16
1. Viskositätsvergleichsmessungen ohne medikamentösen Einfluß, Häufigkeitsverteilung	16
2. Viskositätsverhalten nach Gabe von 100 mg β -Pyridyl-carbinol (Ronicol [®]) mit 100 ml physiologischer Kochsalzlösung	21
3. Viskositätsverhalten nach Gabe von 200 mg β -Pyridyl-carbinol (Ronicol [®]) unverdünnt	24
4. Viskositätsverhalten bei Blindversuchen mit 100 ml physiologischer Kochsalzlösung	27

IV.	5. Viskositätsveränderungen nach Angiografin®	31
	6. Beeinflussung der Viskosität durch Propanidid und Halothan	37
	7. Beeinflussung der Fließeigenschaften des Blutes durch Streptase®	41
C.	<u>DISKUSSION</u>	47
D.	<u>ZUSAMMENFASSUNG DER ERGEBNISSE</u>	51
E.	<u>LITERATURANGABEN</u>	52
F.	<u>LEBENS LAUF</u>	56

A. EINLEITUNG

Bedeutung der Viskosität des Blutes für die Regulation der Durchblutung.

Kreislaufkrankheiten gehören zu den häufigsten Leiden. Sie vermindern die Lebenserwartungen erheblich und stehen an der Spitze der Todesursachenstatistik. So ist ihre Behandlung eines der wichtigsten Probleme der praktischen Medizin.

Die Arteriosklerose als Hauptgrund lebensbedrohender Kreislaufkrankheiten ist mit dem heute vorliegenden therapeutischen Rüstzeug einer Heilung bisher nicht zugänglich geworden.

Die Viskositätserniedrigung des Blutes ist möglicherweise ein klinischer Ansatzpunkt für eine Therapie arteriosklerotischer Gefäßprozesse. Es war deshalb naheliegend, Untersuchungen über die medikamentöse Beeinflussung der Blutviskosität durchzuführen.

Geprüft wurde die Wirkung des Vasodilators Ronicol[®], des Röntgenkontrastmittels Angiografin[®], der Narkotika Propanidid und Halothan und die Wirkung des Fibrinolytikums Streptase[®] auf die Viskosität des Blutes.

Die Bedeutung der Viskosität für die Regulation der Durchblutung ist umso größer, je kleiner der Gefäßquerschnitt. Nach dem Hagen-Poiseuille'schen Gesetz geht der Radius mit der vierten Potenz in den Zähler, die Viskosität aber nur einfach in den Nenner der Formel für das Stromvolumen von Flüssigkeiten in Röhren ein:

$$V/t = \frac{\Delta P \cdot r^4 \cdot \pi}{8 \cdot l \cdot \eta}$$

wobei V/t das Stromvolumen in der Zeit, ΔP das Druckgefälle, r der Radius, η die Viskosität der Flüssigkeit und l die Länge des Rohres sind. Für die Verhältnisse in der Blutbahn gilt dieses Gesetz jedoch nur in beschränktem Maße.

Die Viskosität des Blutes stellt einen Teil des peripheren Widerstandes dar. Je höher die Blutviskosität, desto größer der periphere Widerstand und umso kleiner ist das durch die Gefäße fließende Volumen/Zeit. Setzt man im Hagen-Poiseuille'schen Gesetz die Faktoren ΔP , r^4 , $\pi/8 \cdot l$ als einen Faktor x ein, ($V/t = x/\eta$), dann ist das Volumen/Zeit direkt proportional der Blutviskosität.

Eine Herabsetzung der Blutviskosität führt bei unverändertem Faktor x zu einer Erhöhung des

Strom-Zeit-Volumens.

Im Kapillarbereich wird die Blutströmung und -verteilung vorwiegend über Änderungen der Viskosität reguliert. (20)

An den physiologisch ständig ablaufenden Viskositätsänderungen können alle Bestandteile des strömenden Blutes teilhaben.

B. HAUPTTEIL

Untersuchungen über die medikamentöse Beeinflussung der Viskosität des Blutes.

I. 1 Mechanismen zur Veränderung der Blutviskosität in der Literatur

Die wichtigsten Faktoren, die die Fließeigenschaften des Blutes reversibel beeinflussen, sind:

- a) Die Fließgeschwindigkeit des Blutes
- b) Die Erythrozytenzahl (Hämatokrit)
- c) Die Flexibilität der Erythrozyten und die reversible Aggregation der Erythrozyten
- d) Die Strukturveränderungen des Plasma, insbesondere die Fibrinogenkonzentration
- e) Die reversible Variation der Klebrigkeit der Thrombozyten bzw. die von ihnen entfalteten Aktivitäten.

Bei einer hohen Fließgeschwindigkeit des Blutes werden die Erythrozyten aufgrund der Flexibilität ihrer Zellmembran zunehmend deformiert, sodaß durch Profilabflachung ihr echtes Zellvolumen stetig verkleinert und dadurch die Blutviskosität gesenkt wird. Bei niedrigen Fließgeschwindigkeiten lagern sich die Erythrozyten zu geldrollenartigen Aggregaten (sog. Rouleauxform) zusammen. (30)

Weiterhin sind die Fließeigenschaften des Blutes vom Hämatokrit abhängig. Je höher der Hämatokrit ist, umso mehr nimmt die Viskosität zu, und umgekehrt. Dies ist so zu erklären, daß mit Erhöhung der Erythrozytenzahl (Hämatokrit) die Möglichkeit der gegenseitigen Anlagerung größer ist. Die auftretenden Erythrozytenaggregate führen zu einer Störung der Strömungslinien und erhöhen so die Reibung zwischen den Flüssigkeitsschichten. (13, 25, 27)

Die Bedeutung physiologischer Erythrozytenflexibilität geht besonders aus Versuchen mit in Formaldehyd gehärteten Erythrozyten hervor. Hierdurch verlieren die Erythrozyten ihre Flexibilität, besitzen aber bei gleicher Zellzahl unter schneller Strömung eine etwa sechsmal höhere Viskosität als Normalblut und können echte Kapillaren nicht mehr passieren. (9)

Die reversible Erythrozytenaggregation ist im wesentlichen Ursache der Strukturviskosität des Blutes. Nach Ostwald versteht man unter Strukturviskosität das rheologische Verhal-

ten von Nicht-Newton'schen Flüssigkeiten: Im Bereich niedriger Schergrade lagern sich die im Plasma suspendierten Erythrozyten reversibel zu größeren Aggregaten (Strukturen) zusammen und führen dementsprechend zu einem Viskositätsanstieg. Bei erhöhter Scherung werden die Aggregate wieder gespalten, die Viskosität nimmt ab. Für den Anstieg der Viskosität bei niedrigen Schergraden (Strukturviskosität) wird von einigen Autoren auch der Ausdruck Thixotropie angewandt. (11,12,16,34)

Zeitpunkt und Ausmaß der Erythrozytenaggregation werden von der Konzentration aggregationsfördernder Substanzen bestimmt, wie z. B. Fibrinogen oder andere hochmolekulare Proteine. Eine Erhöhung der Fibrinogenkonzentration im Blut hat einen erheblichen Anstieg der Viskositätswerte zur Folge. (26,35)

Zur Regulierung der Viskosität über eine reversible Veränderung der Thrombozyten stehen physiologischerweise eine ganze Reihe von Stoffen und Systemen zur Verfügung mit zum Teil unterschiedlicher Wirksamkeit in verschiedenen Provinzen und Segmenten des Gefäßbaumes. Solche sind: Katecholamine, Kinine, Serotonin, Histamin, das Adenylsäuresystem, Prostaglandine, Fibrinogen, Heparin, Blutfette, Enzyme (Plasmin, Thrombin, Aggregin). (20)

Die Zeit der Rückbildung eingetretener Viskositätsänderungen kann von Mikrosekunden bis Stunden dauern (Dintenfass). Demnach darf von Viskositätsmessungen des Venenblutes nur mit Vorsicht auf das rheologische Verhalten des Blutes im zuführenden Arterien- und Endstrombahnbereich geschlossen werden. (20)

1. 2 Untersuchte Medikamente und andere Substanzen zur Beeinflussung der Blutviskosität

Aufgrund der Vorstellung über die Mechanismen zur Veränderung der Blutviskosität wurden folgende Medikamente und Substanzen zur Beeinflussung des rheologischen Verhaltens des Blutes untersucht:

Ronicol[®]

Die Wirksubstanz von Ronicol[®] ist β -Pyridyl-carbinol. Hierbei handelt es sich um den der Nikotinsäure zugehörigen Alkohol. β -Pyridyl-carbinol wird nach peroraler und parenteraler Einverleibung im Organismus verhältnismäßig rasch und vollständig in Nikotinsäure übergeführt. Das weitere metabolische Schicksal führt über Nikotinamid, N_1 -Methyl-Nikotinamid zu N_1 -Methyl-2-Pyridon-5-Carboxamid. (10,28)

Der Substanz wird eine Senkung der Esterfettsäuren (2,32,36) und des Cholesterins (36,37,38), eine fibrinolytische Aktivität (21,31,33), eine reversible Änderung der Thrombozyteneigenschaften (3,4,5,18,29) und ein vasodilatatorischer Effekt zugesprochen. (1,6) Die eigentliche gefäßerweiternde wirksame Substanz ist die Nikotinsäure. Die Abbauprodukte sind in dieser Hinsicht unwirksam. (28) Die gefäßerweiternde Wirkung der Nikotinsäure spielt sich fast ausschließlich an den Hautgefäßen ab. (17)

Kapillarmikroskopische Untersuchungen an den Limbusgefäßen des Nagelfalzes vom Menschen zeigen eine Erweiterung der peripheren Strombahn. Die Blutgefäße werden im Bereich der Arteriolen, Kapillaren und Venolen, besonders am Übergang des arteriellen Schenkels in den venösen erweitert. (23,24)

Damit kommt es zu einer Widerstandsverminderung in der Peripherie. (7) Da innerhalb der Mikrozirkulation eine wechselseitige Beeinflussung zwischen Strömungswiderstand, Strömungsgeschwindigkeit und Viskosität vorliegt (30), war eine Untersuchung des noch unbekannten Blutviskositätsverhalten bei intravenösen Infusionen mit Ronicol[®] bei Patienten mit obliterierender Angiopathie naheliegend.

Angiografín[®]

Das bei Angiographien verwendete Kontrastmittel Angiografín[®] hat bei 37°C eine Eigenviskosität $\eta = 4,90$ cP und einen osmotischen Druck von 38,4 bis 39,5 at. Unter dem Einfluss der intraarteriell zugeführten Substanz kommt es infolge des erhöhten intravasalen kolloidosmotischen Druckes zur Rückresorption interstitieller Flüssigkeit. Diese an der Hämatokritverminderung ablesbare Hemodilution begünstigt ihrerseits die Desaggregation

von Erythrozyten. Angiografín[®] müßte demzufolge einen viskositätssenkenden Effekt zeigen.

Propanidid und Halothan

Bei Narkosen mit Propanidid und Halothan kommt es zum Blutdruckabfall. Halothan ist neben einer Vasodilatation, die ebenso wie die Bradykardie durch eine Sensibilisierung der Barorezeptoren im Sinus caroticus zustande kommt, vor allem für die Hemmung der Kontraktionskraft des Herzens verantwortlich. (22) Bei Propanidid sinkt der Blutdruck nur vorübergehend ab. Es ist zu erwarten, daß in Verbindung mit einer Verminderung des Gefäßtonus auch die Blutviskosität abnimmt.

Streptase[®]

Die Streptokinase ist ein Aktivator der Fibrinolyse. Das Fibrin frischer Thromben kann durch die Aktivität des Ferments Plasmin (Fibrinolysin) in Polypeptide gespalten und damit aufgelöst werden. Plasmin ist ein Umwandlungsprodukt des Plasminogen, das in der Globulinfraktion des Plasmas vorhanden ist. Die Umwandlung von Plasminogen in Plasmin wird durch einen Aktivator gefördert, der ein Stoffwechselprodukt hämolytischer Streptokokken ist und daher Streptokinase genannt wird. (19,22)

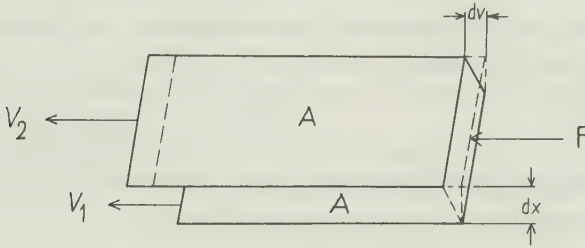
Wie bereits in den Mechanismen zur Veränderung der Blutviskosität näher beschrieben, kommt es durch eine Verringerung der Fibrinogenkonzentration einmal zum Absinken der Plasmaviskosität, zum andern aber auch zur Senkung der Strukturviskosität infolge einer verringerten Aggregationstendenz der Erythrozyten. In-vitro Versuche von A. M. Ehrly (1970) bestätigen dies. (15,26)

Wir wollten deshalb bei in-vivo Untersuchungen den rheologischen Effekt der Streptase[®] prüfen.

II. Rheologische Nomenklatur, Definitionen

1. Definition und Ableitung der Viskosität

Die Viskosität ist eine Größe zur Bestimmung der Reibung einer Flüssigkeit. Die Reibungskraft kann man als die Energie auffassen, die erforderlich ist, um zwei Stoffe gegeneinander zu reiben. Die Viskosität ist also die innere Reibung, die dadurch entsteht, daß zwei Flüssigkeiten in einem bestimmten Verhältnis zu einander in Bewegung gebracht werden. NEWTON ging bei seiner Bestimmung der Viskosität von folgendem Modell aus:



Zwei parallele Flüssigkeitsschichten des Stoffes A sind durch die Entfernung (dx) voneinander getrennt. Sie bewegen sich mit verschiedenen Geschwindigkeiten V_1 und V_2 in der gleichen Richtung.

Newton folgerte, daß die Kraft, die erforderlich ist, um diese Geschwindigkeitsdifferenz aufrecht zu erhalten, proportional ist der Geschwindigkeitsdifferenz der Flüssigkeit oder dem Geschwindigkeitsgradienten.

$$\frac{F}{A} = \eta \frac{dv}{dx}$$

η = Materialkonstante, Viskosität genannt.

II. 2 Ableitung des Geschwindigkeitsgefälles und der Scherkraft

Der Geschwindigkeitsgradient (dv/dx) ist ein Maß für die Geschwindigkeit, mit der die mittleren Flüssigkeitsschichten sich bewegen. Er beschreibt das Abscheren, das die Flüssigkeit erfährt und wird daher Schergrad (= Schergefälle = shear rate) genannt. Er hat die Dimension: $\frac{\text{cm}}{\text{sec}} : \text{cm} = \text{sec}^{-1}$.

$$S = \frac{dv}{dx} \quad (\text{sec}^{-1})$$

$\frac{F}{A}$ gibt die Kraft pro Flächeneinheit an, die erforderlich ist, um das Abscheren der Flüssigkeit zu bewirken, sie hat die Dimension $\frac{\text{dyn}}{\text{cm}^2}$ und wird Scherkraft (= shear stress) genannt. (=F)

Unter experimentellen Bedingungen, wenn der Abstand benachbarter Schichten (dx) z.B. im Kapillarviskosimeter konstant bleibt, gilt, daß die Viskosität dem Quotienten aus Scherkraft und Geschwindigkeitsgradienten entspricht.

$$\eta = \frac{F}{S} = \frac{\text{Scherkraft}}{\text{Geschwindigkeitsgradient}}$$

Die Einheit der (dynamischen) Viskosität ist das Poise und hat die Dimension ($\text{g} \times \frac{\text{sec}}{\text{cm}}$); der hundertste Teil davon ist ein Centipoise (cP).

II. 3 Newton'sche - Nicht-Newton'sche Flüssigkeiten

Aufgrund der Newton'schen Gleichung besteht eine Proportionalität zwischen Scherkraft und Geschwindigkeitsgradient. Diese Proportionalität gilt jedoch nur für sogenannte reine oder Newton'sche Flüssigkeiten. Für disperse Systeme wie Suspensionen gilt diese einfache Beziehung nicht mehr. Bei den sogenannten Nicht-Newton'schen Flüssigkeiten vom thixotropen Typus ist die Viskosität in Abhängigkeit vom Tangentialdruck veränderlich und es kommt im Bereich kleiner Schergrade zu einem Viskositätsanstieg; bei ansteigenden Schergraden nimmt die Viskosität dementsprechend ab und strebt asymptotisch einem Endwert zu. Nach Ostwald wird dieses Verhalten als Strukturviskosität bezeichnet. (8)

II. 4 Viskositätsbestimmung von Nicht-Newton'schen Flüssigkeiten. Vergleich zwischen Kapillar- und Kegel-Platte-Viskosimeter.

Zur Viskositätsbestimmung von Nicht-Newton'schen Flüssigkeiten muß ein Gerät verwendet werden, in dem die Testflüssigkeit einer einheitlichen Scherkraft und Geschwindigkeitsgefälle unterworfen wird und jeder dieser Faktoren getrennt bestimmbar ist. Diese Forderung erfüllt das Brookfield-Kegel-Platte-Viskosimeter. Kapillarröhrchenviskosimeter können diese verschiedenen Faktoren nicht quantitativ bestimmen, da die Scherkraft in einem Flüssigkeitsstrom durch eine Kapillare von Null in der Zentralachse bis zu einem Maximum an der Wand variiert. Im Fall einer Nicht-Newton'schen Flüssigkeit ändert sich das Geschwindigkeitsgefälle nicht linear zur Zunahme des Radius vom Zentrum zur Wand. Ein Kapillarviskosimeter erlaubt nur die Messung eines einzigen Punktes auf der Kurve Scherkraft/Geschwindigkeitsgefälle. Dies ist ausreichend für Newton'sche Flüssigkeiten, bei denen das Verhältnis Scherkraft/Geschwindigkeitsgefälle linear ist und der Ursprung der Gerade durch Null geht. Bei Nicht-Newton'schen Flüssigkeiten läßt ein einziger Punkt auf einer Kurve ohne lineare Funktion keine genaue Ableitung der Viskosität zu. (34)

III. Material und Methode

1. Gerätebeschreibung des verwendeten Brookfield-LV-Mikro-Kegel-Platte-Viskosimeter

Hier wird zwischen einer feststehenden Platte und einem sich um die Achse drehenden Kegel eine künstliche Strömung aufrecht erhalten. Der Kegelwinkel ist so gewählt, daß der Schergrad bei der Drehung des Kegels in allen Punkten der Meßkammer konstant ist. Es nimmt zwar die Geschwindigkeit aller Punkte auf dem Kegel von innen nach außen zu; im gleichen Maße erhöht sich jedoch die Schichtdicke der Flüssigkeit. Der Schergrad wird durch eine Veränderung der Umdrehungsgeschwindigkeit variiert. Die scherende Kraft wird als Drehmoment gemessen, welches bei der Scherung einer zwischen Motor und bewegten Zylinder geschalteten Feder mitgeteilt wird. Der Koeffizient der inneren Reibung läßt sich dann aus Scherkraft und Schergrad errechnen. (14)

$$\text{Viskosität (cP)} = \frac{\text{Scherkraft} \times 100}{\text{Schergrad}}$$

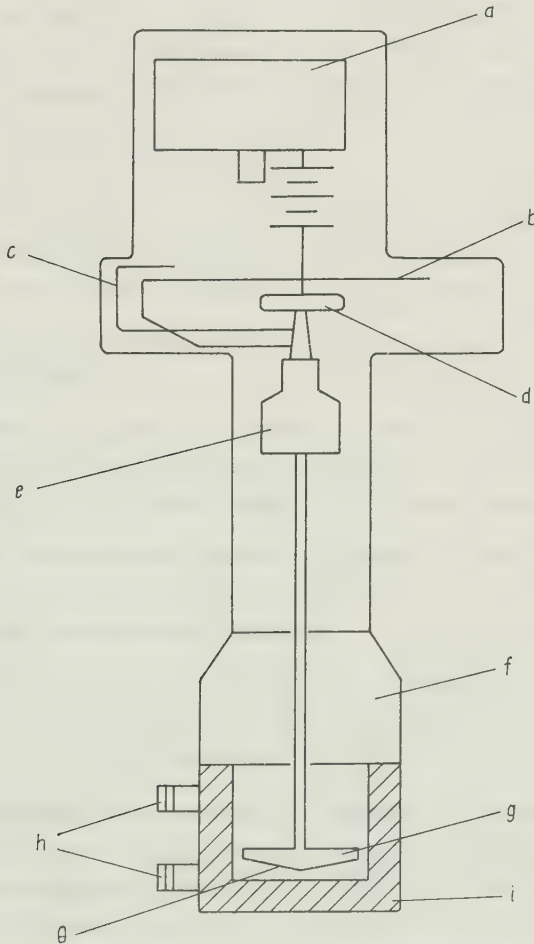
$$\text{Scherkraft (dyn/cm}^2\text{)} = \frac{T}{\frac{2}{3} \pi r^3}$$

$$\text{Schergrad (sec}^{-1}\text{)} = \frac{2 \pi N/60}{\sin \theta}$$

Hierbei ist r gleich dem Radius des Kegels, N die Umdrehungszahl pro Minute des Kegels; θ der Winkel zwischen Platte und Kegel und T der Federdruck der Skala in Prozent. Eine eingehende Beschreibung des Brookfield-Viskosimeters findet sich bei WELLS. (34) Da die Viskosität von Flüssigkeiten bei allen Schergraden sehr stark temperaturabhängig ist, mußte besonders auf eine exakte Temperaturkonstanz geachtet werden. Als Thermostat wurde das Gerät Colora-Ultra-Thermostat Type K der Firma Colora verwendet.

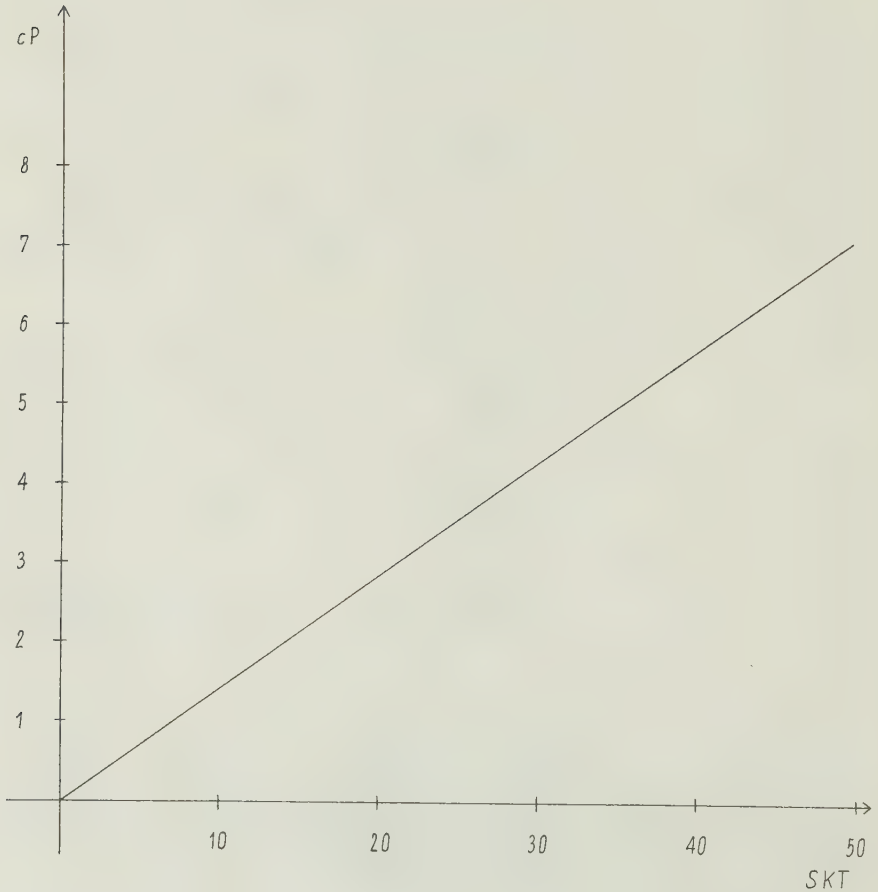
Schematische Darstellung des Brookfield-LV-Mikro-Kegel-Platte-Viskosimeter (vereinfacht)

a = Synchronmotor mit Getriebe, b = Skala mit Einblick. c = Zeiger, d = Spiralfeder
 e = Aufhängung (Lagerung), f = Justierung, g = Kegel, h = Wasseranschlüsse zum Thermostaten, i = Meßgefäße, θ = Platte-Kegel-Winkel.



Die Messungen erfolgten bei $37^{\circ}\text{C} \pm 0,01^{\circ}\text{C}$. Die Justierung des Gerätes erfolgte nach Firmenvorschriften.

Die Eichung wurde mit einer Eichflüssigkeit, ebenfalls bei 37°C durchgeführt. Nach Angaben der Herstellerfirma beträgt die Meßgenauigkeit $\pm 1\%$, die Reproduzierbarkeit der Ergebnisse $0,2\%$.



Eichkurve des Brookfield-LV-Mikro-Kegel-Platte-Viskosimeter bei einem Schergrad von 230 sec^{-1} und einer Temperatur von 37°C .

III. 2 Durchführung der Untersuchungen

Das Blut wurde ungestaut aus der Armvene entnommen unter Anwendung von möglichst geringem negativen Druck auf die Spritze. Die Blutprobe wurde sofort so vorsichtig wie möglich ohne Benutzung der Nadel in das Rhodiumgefäß gebracht. Das Gefäß wurde in den Ring eingesetzt, der es mit dem Viskosimeter verbindet. Nach 30 Sekunden wurde der Zeigerausschlag auf der Skala bei einem Geschwindigkeitsgefälle von 230 sec^{-1} abgelesen. Das Einsetzen der Gerinnung ist durch plötzlich unregelmäßige Zeigerbewegungen und einem progressiv größeren Zeigerausschlag leicht erkennbar. Zwischen den Messungen mit verschiedenen Blutproben wurden Platte und Kegel gründlich mit Wasser gereinigt, anschließend getrocknet und entstaubt.

Die Einmalspritzen aus Polypropylen zeichnen sich durch eine geringe Haftung der Thrombozyten an den Wänden aus und haben so einen gerinnungshemmenden Einfluß. Auf den Zusatz von Antikoagulantien konnte deshalb verzichtet werden.

Es wurden folgende Untersuchungen über die medikamentöse Beeinflussung der Viskosität des Blutes durchgeführt:

1. Viskositätsvergleichsmessungen ohne medikamentösen Einfluß. Zum Nachweis der Viskositätsgleichheit bei wiederholten Blutentnahmen wurde in 15-minütigem Abstand die Viskosität bei 38 Patienten zweimal, bei 22 Patienten dreimal bestimmt.

Nach den Viskositätsvergleichsmessungen erhielten die Patienten i. v. Infusionen in der unter 2.3. und 4. beschriebenen Weise. Die Nummerierung der Patienten entspricht dieser Medikamentenzugehörigkeit:

2. 100 mg β -Pyridyl-carbinol (Ronicol[®]) wurden mit 100 ml physiologischer Kochsalzlösung als i. v. Tropfinfusion 14 Patienten mit obliterierender Angiopathie im Liegen innerhalb von 15 Minuten verabreicht.

Die Viskositätsmessungen erfolgten 5 und 15 Minuten nach Infusionsbeginn und 10 Minuten nach Infusionsende. Als Ausgangswert vor Infusionsbeginn wurde jeweils die 2. Viskositätsvergleichsmessung den Meßwerten nach Infusionsbeginn gegenübergestellt. Bei jeder Viskositätsmessung wurde auch der Blutdruck bestimmt.

3. 200 mg β -Pyridyl-carbinol (Ronicol[®]) wurden unverdünnt als i. v. Infusionen mit der Motorspritze 16 Patienten mit obliterierender Angiopathie im Liegen innerhalb von

15 Minuten verabfolgt.

Die Viskositäts- und Blutdruckmessungen erfolgten in der unter 2. beschriebenen Zeitfolge.

4. Blindversuche mit 100 ml physiologischer Kochsalzlösung als i.v. Tropfinfusion bei 9 Patienten mit obliterierender Angiopathie.

Die Viskositäts- und Blutdruckbestimmungen wurden in den unter 2. beschriebenen Zeitabständen durchgeführt.

5. Viskositätsverhalten des Venenblutes in Korrelation zur Hämatokritänderung vor und 5 Minuten nach Injektion von 100 ml Angiografin[®] bei Angiographien ohne Narkose. Es wurden 14 Männer und 3 Frauen mit obliterierender Angiopathie untersucht. Von dem zur Viskositätsmessung abgenommenen Armvenenblut wurde auch der Hämatokrit (Methode nach Strumia) bestimmt.

6. Propanidid und Halothan

Vor und 7 Minuten nach Einleiten der Allgemeinnarkose mit Propanidid, Halothan und Lachgas wurde bei 14 Patienten mit obliterierender Angiopathie die Viskosität des Armvenenblutes und der systolische Blutdruck (nach Riva-Rocci) gemessen.

7. Streptase[®]

Es wurden 8 Patienten mit Verschlüssen von Gliedmaßenarterien behandelt. Die fibrinolytische Therapie wurde mit 250 000 E während 20 Minuten eingeleitet, weiter wurden 100 000 E/h bis zum klinischen Erfolg mittels einer Motorspritze über einen dünnen Venenkatheter am distalen Unterarm infundiert. Die entsprechende Menge Streptase[®] wurde jeweils in 50 ml Laevulose gelöst. Bei 3 Patienten betrug die Infusionsdauer 24 Stunden, bei den restlichen über 48 Stunden. Zur Kontrolle der Fibrinolyse und der sich anschließenden Antikoagulationenbehandlung (Heparin, Phenprocoumarol) wurden vor Beginn und jeweils 2, 4, 16, 48 Stunden nach Lysebeginn bestimmt: Fibrinogen (gravimetrisch nach Gram), Thrombinzeit (mit 5 E / ml Thrombin), Thromboplastinzeit (Modifikation nach Quick), Hämatokrit (nach Strumia), Blutviskosität.

Besondere Berücksichtigung fand das Verhalten von Blutviskosität, Fibrinogenkonzentration im Plasma und der Hämatokrit im Verlauf der Streptasebehandlung.

Bei einem Patienten (701) kam es 48 Stunden nach Behandlungsbeginn zu einer Blutung aus der Venenkathetereintrittspforte, wobei der Hämatokrit vorübergehend um 13 % abfiel. Trotz der Blutung wurde das Ergebnis in die Tabellen aufgenommen.

IV. Ergebnisse der Untersuchungen-Tabellen mit Auswertung

Block 1 : Viskositätsvergleichsmessungen ohne medikamentösen Einfluss zum Nachweis der Viskositätsgleichheit bei wiederholten Blutentnahmen in 15 minütigem Abstand.

Pat.-Nr.	Leerwert A	Leerwert B	Leerwert C	Differenz A-B	Differenz B-C
201	3,8	3,7	---	+ 0,1	---
202	5,8	5,8	---	+ 0,0	---
203	6,3	6,9	---	- 0,6	---
204	---	3,6	3,4	---	- 0,2
205	5,6	6,0	---	- 0,4	---
206	5,8	5,8	---	+ 0,0	---
207	5,9	5,8	---	+ 0,1	---
208	6,5	6,2	---	+ 0,3	---
209	6,9	7,6	6,9	- 0,7	+ 0,7
210	7,3	7,0	7,1	+ 0,3	- 0,1
211	5,3	5,8	5,7	- 0,5	+ 0,1
212	5,0	4,4	4,1	+ 0,6	+ 0,3
213	5,7	5,7	5,5	+ 0,0	+ 0,2
214	4,9	4,2	4,9	+ 0,7	- 0,7
301	4,3	3,8	3,7	+ 0,5	+ 0,1
302	5,9	5,1	5,1	+ 0,8	+ 0,0
303	3,8	3,9	4,1	- 0,1	- 0,2
304	5,4	5,3	---	+ 0,1	---
305	4,8	4,4	---	+ 0,4	---
306	3,9	4,0	---	- 0,1	---
307	4,6	4,2	4,2	+ 0,4	+ 0,0
308	5,9	6,9	5,9	- 1,0	+ 1,0
309	4,3	4,0	4,5	+ 0,3	- 0,5
310	5,0	5,3	4,9	- 0,3	+ 0,4
311	4,8	5,7	---	- 0,9	---

Pat.-Nr.	Leerwert A	Leerwert B	Leerwert C	Differenz A-B	Differenz B-C
312	4,4	4,4	4,4	+ 0,0	+ 0,0
313	3,4	3,2	3,4	+ 0,2	- 0,2
314	4,1	3,3	3,9	+ 0,8	- 0,6
315	5,2	5,2	4,9	+ 0,0	+ 0,3
316	5,1	5,0	5,0	+ 0,1	+ 0,0
401	7,2	7,1	6,3	+ 0,1	+ 0,8
402	5,9	5,2	4,9	+ 0,7	+ 0,3
403	4,0	4,0	4,1	+ 0,0	- 0,1
404	5,4	5,6	---	- 0,2	---
405	4,4	4,5	---	- 0,1	---
406	4,1	4,2	---	- 0,1	---
407	5,3	5,5	---	- 0,2	---
408	5,4	5,1	---	+ 0,3	---
409	4,9	4,6	---	+ 0,3	---

Mittlere Differenz A-B : $1,9 : 38 = 0,05 \text{ cP}$

Mittlere Differenz B-C : $2,0 : 22 = 0,09 \text{ cP}$

	A	B	C
Anzahl	38,0	39,0	22,0
Summe X	196,5	197,9	106,8
$(S_x)^2$	38612,3	39164,4	11406,2
S_x^2	1048,0	1053,1	542,0
Mittelwert	5,2	5,1	4,9
Summe $(x-m)^2$	31,9	48,9	23,6
Standardabweichung	0,9	1,1	1,1
Vertrauensgrenzen	0,3	0,4	0,5

Vergleich A) - B)

$$F = \frac{s_A^2}{s_B^2} = \frac{0,9^2}{1,1^2} = 0,67;$$

$$n_A = 37$$

$$n_B = 38;$$

Vergleich B) - C)

$$F = \frac{s_B^2}{s_C^2} = \frac{1,1^2}{1,1^2} = 1;$$

$$n_B = 38$$

$$n_C = 21;$$

Der aus beiden Stichproben errechnete F - Wert ist $F_{A) - B)} < 1,72$; $F_{B) - C)} < 1,96$; und gibt somit keinen gesicherten Hinweis auf Varianzunterschiede. Damit ist die Anwendung des T - Test gerechtfertigt.

$$t = \frac{m_A - m_B}{s} \sqrt{\frac{n_A \cdot n_B}{n_A + n_B}};$$

$$t = \frac{m_B - m_C}{s} \sqrt{\frac{n_B \cdot n_C}{n_B + n_C}};$$

$$s = \sqrt{\frac{s(x_A - m_A)^2 + s(x_B - m_B)^2}{n_A + n_B - 2}}$$

$$s = \sqrt{\frac{s(x_B - m_B)^2 + s(x_C - m_C)^2}{n_A + n_C - 2}}$$

$$t = \frac{5,2 - 5,1}{1,038} \sqrt{\frac{38,0 \cdot 39,0}{38,0 + 39,0}}$$

$$t = \frac{5,1 - 4,9}{1,108} \sqrt{\frac{39,0 \cdot 22,0}{39,0 + 22,0}}$$

$$t = 0,423$$

$$t = 0,677$$

Anzahl der Freiheitsgrade = 75

Anzahl der Freiheitsgrade = 59

$$P(t \leq 0,423) = 65 \%$$

$$P(t \leq 0,677) = 50 \%$$

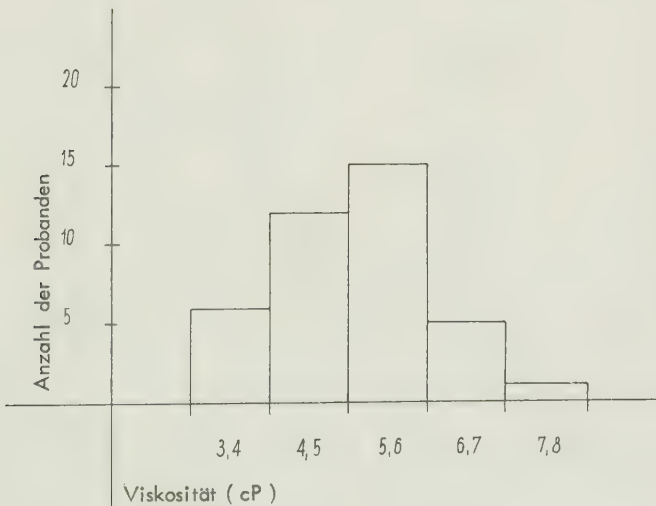
Die beobachtete mittlere Differenz $A - B$ = 0,05 cP zwischen der ersten und zweiten Vergleichsmessung ist nicht signifikant

Die beobachtete mittlere Differenz $B - C$ = 0,09 cP zwischen der ersten und zweiten Vergleichsmessung ist nicht signifikant

Häufigkeitsverteilung der Viskosität

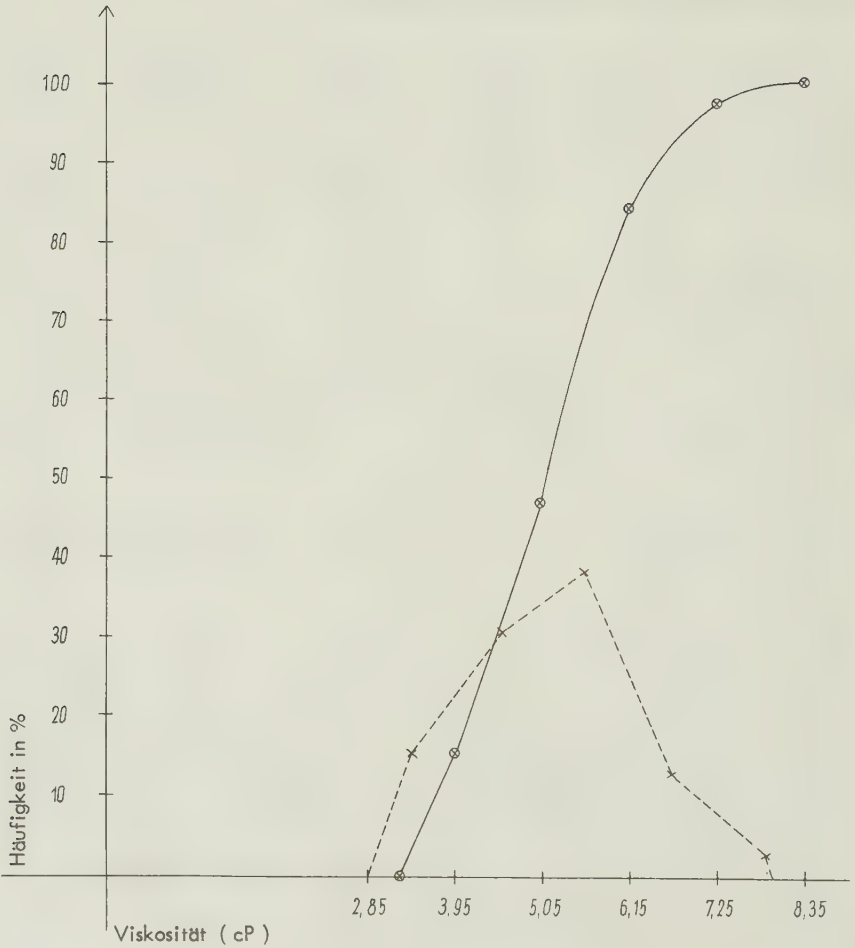
Verteilung der Einzelwerte auf die Grundgesamtheit

<u>Verteilung der absoluten und prozentualen Häufigkeit</u>					<u>Kumulierte Häufigkeiten</u>	
Viskosität		Absolute Häufigkeit	Häufigkeit in Prozent		Kumulierte Häufigkeit in Prozent	Obere Klassen- grenze
Klassengrenzen	Klassenmitte					
2,85 - 3,95	3,4	6	15,4		15,4	3,95
3,95 - 5,05	4,5	12	30,8		46,2	5,05
5,05 - 6,15	5,6	15	38,5		84,7	6,15
6,15 - 7,25	6,7	5	12,8		97,5	7,25
7,25 - 8,35	7,8	1	2,5		100,0	8,35
Summe		39	100,0			



Häufigkeitsverteilung der Viskosität bei 39 Probanden.

Häufigkeitsdiagramm der Viskosität



Häufigkeitsverteilung (Glockenkurve) -----

Summenprozentkurve (S - Kurve) ———

Block 2 : Viskositätsverhalten nach Gabe von 100 mg β -Pyridyl - carbinol (Ronicol[®]) mit 100 ml physiologischer Kochsalzlösung.

Pat.-Nr.	Leerwert	5 Minuten nach Infusionsbeginn (cP)	15 Minuten nach Infusionsbeginn (cP)	10 Minuten nach Infusionsende (cP)
201	3,7	3,7	3,6	3,7
202	5,8	5,2	6,0	5,7
203	6,9	5,9	6,0	6,7
204	3,6	3,4	3,3	3,5
205	6,0	5,6	6,2	5,7
206	5,8	5,5	5,3	5,3
207	5,8	5,8	0,0	0,0
208	6,2	6,8	6,5	6,9
209	7,6	6,7	6,8	7,0
210	7,0	6,9	6,4	6,7
211	5,8	5,0	5,4	5,7
212	4,4	4,6	4,6	4,4
213	5,7	5,6	5,5	5,1
214	4,2	4,9	4,5	4,9

Berechnung von Block 2 (Viskosität)

	A	B	C	D
Anzahl	14,0	14,0	13,0	13,0
Summe x	78,6	75,6	70,3	71,3
$(Sx)^2$	6177,3	5717,5	4943,2	5080,0
Sx^2	460,3	422,4	394,7	406,8
Mittelwert	5,6	5,4	5,4	5,5
Summe $(x-m)^2$	19,1	14,0	14,4	16,0
Standardabweichung	1,2	1,0	1,1	1,2
Vertrauensgrenze	0,7	0,6	0,6	0,7
Vergleich	A) - B)	A) - C)	A) - D)	
$t = \frac{m_1 - m_2}{S} \sqrt{\frac{n_1 \cdot n_2}{n_1 + n_2}} ; S = \sqrt{\frac{S(x_1 - m_1)^2 + S(x_2 - m_2)^2}{n_1 + n_2 - 2}}$				
t =	- 0,500	- 0,462	- 0,288	
Anzahl der Freiheitsgrade	26	25	25	
	P(t = - 0,500)	P(t = - 0,462)	P(t = - 0,288)	
	= 62 %	= 65 %	= 77 %	
	<u>nicht signifikant</u>	<u>nicht signifikant</u>	<u>nicht signifikant</u>	

Block 2 : Viskositätsverhalten nach Gabe von 100 mg β -Pyridyl-carbinol (Ronicol[®]) mit
100 ml physiologischer Kochsalzlösung (Blutdruckverhalten)

Pat.-Nr.	Leerwert (mm Hg) A	5 Minuten nach Infusionsbeginn (mm Hg) B	15 Minuten nach Infusionsbeginn (mm Hg) C	10 Minuten nach Infusionsende (mm Hg) D
201	145/70	140/70	125/75	125/75
202	150/65	150/65	155/70	140/65
203	145/90	145/90	135/85	135/85
204	145/75	145/70	135/70	130/70
205	140/80	140/80	125/75	140/80
206	125/60	125/60	125/60	125/60
207	135/60	135/60	135/60	135/60
208	145/70	125/65	130/65	160/80
209	145/90	140/90	155/90	150/90
210	140/75	135/75	135/75	120/65
211	--	--	--	--
212	120/80	110/70	110/70	110/65
213	125/90	115/85	115/80	115/80
214	155/75	135/65	135/65	125/65

Mittlere Differenz:

A) - B)

- 5,7/- 2,7 ;

A) - C)

- 7,7/- 3,1 ;

A) - D)

- 8,1/- 3,1 ;

Block 2 : Viskositätsverhalten nach Gabe von 200 mg β -Pyridyl-carbinol (Ronicol[®]) un-
verdünnt.

Pat.-Nr.	Leerwert (cP)	5 Minuten nach Infusionsbeginn (cP)	15 Minuten nach Infusionsbeginn (cP)	10 Minuten nach Infusionsende (cP)
301	3,8	3,5	3,5	3,9
302	5,1	5,2	5,6	5,6
303	3,9	4,0	0,0	3,7
304	5,3	5,9	0,0	4,9
305	4,4	4,1	4,2	4,9
306	4,0	4,5	5,2	0,0
307	4,2	4,0	3,8	4,2
308	6,9	5,9	5,5	5,7
309	4,0	4,5	4,4	4,0
310	5,3	4,6	4,9	5,3
311	5,7	4,8	5,5	5,9
312	4,4	4,1	4,6	4,5
313	3,2	3,8	4,2	3,3
314	3,3	4,1	4,0	4,1
315	5,2	0,0	0,0	5,3
316	5,0	5,0	5,0	5,1

Berechnung von Block 3 (Viskosität)

	A	B	C	D
Anzahl	16,0	15,0	13,0	15,0
Summe x	73,5	67,9	60,4	70,3
$(\sum x)^2$	5404,3	4610,4	3646,0	4947,2
$\sum x^2$	351,6	314,7	286,0	338,7
Mittelwert	4,6	4,5	4,6	4,7
Summe $(x-m)^2$	13,8	7,3	5,5	8,9
Standardabweichung	1,0	0,7	0,7	0,8
Vertrauensgrenze	0,5	0,4	0,4	0,4
Vergleich	A) - B)	A) - C)	A) - D)	

$$t = \frac{m_1 - m_2}{S} \sqrt{\frac{n_1}{n_1 + n_2} \frac{n_2}{n_1 + n_2}} ;$$

$$S = \sqrt{\frac{S(x_1 - m_1)^2 + S(x_2 - m_2)^2}{n_1 + n_2 - 2}}$$

$$t = \quad \quad \quad - 0,221 \quad \quad \quad + 0,159 \quad \quad \quad + 0,297$$

$$\text{Anzahl der Freiheitsgrade} \quad \quad \quad 29 \quad \quad \quad 27 \quad \quad \quad 29$$

$$P(t = - 0,221) \quad \quad \quad P(t = + 0,159) \quad \quad \quad P(t = + 0,297)$$

$$= 82 \% \quad \quad \quad = 87 \% \quad \quad \quad = 76 \%$$

nicht signifikant

nicht signifikant

nicht signifikant

Block 3 : Viskositätsverhalten nach Gabe von 200 mg β -Pyridyl-carbinol (Ronicol[®]) unverdünnt. (Blutdruckverhalten)

Pat.-Nr.	Leerwert (mm Hg)	5 Minuten nach Infusionsbeginn (mm Hg)	15 Minuten nach Infusionsbeginn (mm Hg)	10 Minuten nach Infusionsende (mm Hg)
	A	B	C	D
301	140/90	135/75	135/75	140/90
302	145/75	135/70	130/75	130/75
303	155/90	155/90	135/70	135/70
304	155/90	140/80	140/80	140/90
305	155/70	155/70	135/65	135/65
306	120/60	115/60	120/60	120/60
307	125/80	125/80	115/75	115/75
308	125/90	115/85	115/80	115/80
309	130/65	130/65	125/60	125/60
310	175/70	175/70	165/65	165/65
311	160/80	145/70	140/70	140/70
312	120/80	110/75	110/75	120/80
313	200/80	180/75	180/75	170/80
314	155/75	155/75	145/70	145/70
315	200/80	200/80	160/75	180/80
316	170/80	170/80	160/70	160/70

Mittlere Differenz:

A) - B)

A) - C)

A) - D)

- 5,6/- 3,5;

- 13,4/- 7,2;

- 12,2/- 4,7;

Block 4 : Viskositätsverhalten bei Blindversuchen mit 100 ml physiologischer Kochsalz-
lösung.

Pat.-Nr.	Leerwert	5 Minuten nach Infusionsbeginn (cP)	15 Minuten nach Infusionsbeginn (cP)	10 Minuten nach Infusionsende (cP)
401	7,1	6,8	6,8	6,8
402	5,2	5,3	5,0	5,6
403	4,0	3,9	4,2	3,8
404	5,6	5,3	0,0	4,9
405	4,5	4,5	4,2	4,2
406	4,2	0,0	4,4	4,4
407	5,5	5,4	5,4	5,5
408	5,1	5,2	5,2	5,0
409	4,6	4,6	4,5	4,5

Berechnung von Block 4 (Viskosität)

	A	B	C	D
Anzahl	9,0	8,0	8,0	9,0
Summe x	45,8	40,9	39,7	44,7
$(S_x)^2$	2100,9	1670,0	1579,7	1995,8
S_x^2	240,6	213,7	202,8	228,2
Mittelwert	5,1	5,1	5,0	5,0
Summe $(x-m)^2$	7,2	5,0	5,3	6,4
Standardabweichung	0,9	0,8	0,9	0,9
Vertrauensgrenze	0,7	0,7	0,7	0,7

Vergleich	A) - B)	A) - C)	A) - D)
-----------	---------	---------	---------

$$t = \frac{m_1 - m_2}{S} \sqrt{\frac{n_1 \cdot n_2}{n_1 + n_2}} ; \quad S = \sqrt{\frac{S(x_1 - m_1)^2 + S(x_2 - m_2)^2}{n_1 + n_2 - 2}}$$

t =	+ 0,035	- 0,281	- 0,297
-----	---------	---------	---------

Anzahl der Freiheitsgrade	15	15	16
---------------------------	----	----	----

P(t = + 0,035)	P(t = - 0,281)	P(t = - 0,297)
----------------	----------------	----------------

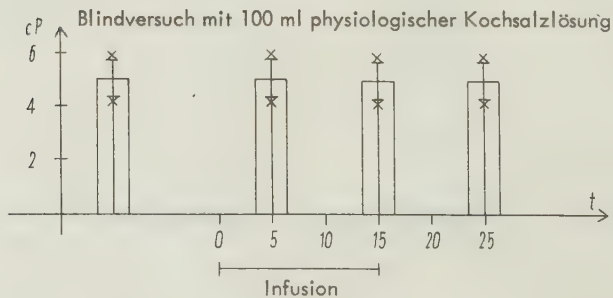
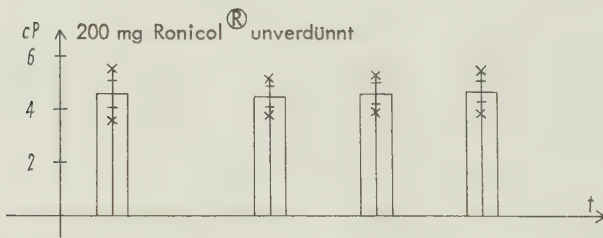
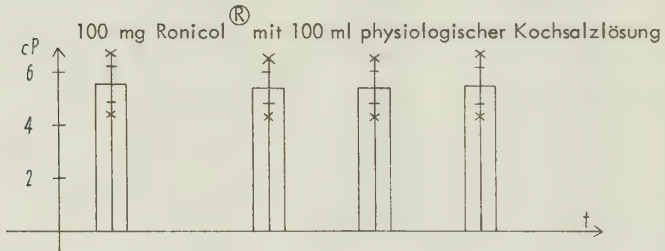
= 95 %	= 78 %	= 77 %
--------	--------	--------

nicht signifikantnicht signifikantnicht signifikant

Block 4 : Viskositätsverhalten bei Blindversuchen mit 100 ml physiologischer Kochsalz-
lösung (Blutdruckverhalten)

Pat.-Nr.	Leerwert (mm Hg) A	5 Minuten nach Infusionsbeginn (mm Hg) B	15 Minuten nach Infusionsbeginn (mm Hg) C	10 Minuten nach Infusionsende (mm Hg) D
401	175/80	175/80	175/80	175/80
402	115/85	120/90	120/90	120/90
403	120/70	120/70	115/65	120/70
404	135/80	135/80	135/75	135/75
405	120/70	125/70	125/70	125/70
406	135/65	--	135/65	135/65
407	120/65	125/75	120/70	120/70
408	150/75	155/75	140/80	150/80
409	110/75	110/60	110/65	110/65
<u>Mittlere Differenz</u>		A) - B)	A) - C)	A) - D)
		+ 2,5/+ 1,3;	- 0,5/+ 0,5;	+ 1,1/+ 1,1;

Viskositätsverhalten des Armvenenblutes von Patienten mit obliterierender Angiopathie bei i.v. Infusion von Ronicol[®] (100 mg Ronicol[®] mit 100 ml physiologischer Kochsalzlösung; 200 mg Ronicol[®] unverdünnt; Blindversuch mit 100 ml physiologischer Kochsalzlösung). Die Einzelmessungen erfolgten vor, 5 und 10 Minuten nach Infusionsbeginn, 10 Minuten nach Infusionsende, Infusionsdauer 15 Minuten.



Block 5 : Viskositätsänderungen nach Angiografin[®]

Patienten-Nummer	Ausgangswert (cP)	Veränderungen 5 Minuten nach der Injektion von 100 mg Angiografin [®] (cP)
1	6,1	4,6
2	4,9	4,2
3	5,7	5,3
4	4,5	4,1
5	4,6	4,3
6	5,4	4,8
7	5,3	4,4
8	5,0	4,0
9	4,5	4,0
10	4,0	3,4
11	5,4	4,1
12	5,6	4,9
13	4,6	4,0
14	5,0	4,4
15	5,3	4,5
16	4,3	4,3
17	5,0	4,5

Anzahl	=	17,0
Summe x	=	85,1
$(S_x)^2$	=	7240,6
S_x^2	=	430,8
Mittelwert	=	5,0
Summe $(x-m)^2$	=	4,9
Standardabweichung	=	0,6
Vertrauensgrenze	=	0,3

Anzahl	=	17,0
Summe x	=	73,8
$(S_x)^2$	=	5439,4
S_x^2	=	323,1
Mittelwert	=	4,3
Summe $(x-m)^2$	=	3,1
Standardabweichung	=	0,4
Vertrauensgrenze	=	0,2

$$F = \frac{s_A^2}{s_B^2} = \frac{0,6^2}{0,4^2} = 2,25$$

$$F = 2,25 ; \quad n_A = 16 ; \quad n_B = 16$$

Der aus beiden Stichproben errechnete F - Wert ist kleiner als 2,33 und mithin nicht signifikant. Damit ist die Anwendung des t - Testes gerechtfertigt.

$$t = \frac{m_A - m_B}{S} \sqrt{\frac{n_A \cdot n_B}{n_A + n_B}} ; \quad S = \sqrt{\frac{S(x_A - m_A)^2 + S(x_B - m_B)^2}{n_A + n_B - 2}}$$

$$t = -3,879 ; \quad 32 = \text{Anzahl der Freiheitsgrade}$$

Bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $P = 1\%$ ist die zu 32 Freiheitsgraden gehörende Signifikanzschwelle für t (n. Student) 2,739;

$$t = -3,879 \text{ und ist mithin } \underline{\text{hoch signifikant.}}$$

Block 5 : Angiografín® : Hämatokritänderung

Patienten-Nummer	Ausgangswert Hämatokrit %	Veränderung 5 Minuten nach der Injektion von 100 ccm Angiografín® Hämatokrit in %
1	44,5	39,5
2	46,2	40,7
3	50,0	46,5
4	42,7	37,3
5	44,1	39,0
6	48,8	45,0
7	42,8	41,1
8	51,2	45,8
9	45,4	41,4
10	36,9	31,0
11	50,7	46,3
12	48,9	44,0
13	43,6	39,3
14	48,1	43,9
15	43,9	40,7
16	41,8	40,0
17	49,0	41,0

Anzahl	=	17,0	Anzahl	=	17,0
Summe x	=	778,6	Summe x	=	702,5
$(Sx)^2$	=	606218,0	$(Sx)^2$	=	493506,3
Sx^2	=	35892,0	Sx^2	=	29267,0
Mittelwert	=	45,8	Mittelwert	=	41,3
Summe $(x-m)^2$	=	232,1	Summe $(x-m)^2$	=	237,2
Standardabweichung	=	3,8	Standardabweichung	=	3,9
Vertrauensgrenze	=	1,9	Vertrauensgrenze	=	2,0

$$F = \frac{S_A^2}{S_B^2} = \frac{3,8^2}{3,9^2} = 0,949$$

$$F = 0,949 ; \quad n_A = 16 ; \quad n_B = 16$$

Der aus beiden Stichproben errechnete F - Wert ist kleiner als 2,33 und mithin nicht signifikant. Damit ist die Anwendung des t - Testes gerechtfertigt.

$$t = \frac{m_A - m_B}{S} \sqrt{\frac{n_A \cdot n_B}{n_A + n_B}} ; \quad S = \sqrt{\frac{S(x_A - m_A)^2 + S(x_B - m_B)^2}{n_A + n_B - 2}}$$

$$t = - 3,408 ; \quad 32 = \text{Anzahl der Freiheitsgrade.}$$

Bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $P = 1 \%$ ist die zu 32 Freiheitsgraden gehörende Signifikantschwelle für t (n. Student) 2,739;

$$t = - 3,408 \text{ und mithin } \underline{\text{hoch signifikant}}$$

Korrelation Viskosität - Hämatokrita) Leerwerte

$$r = \frac{S(x - m_x)(y - m_y)}{\sqrt{S(x - m_x)^2 S(y - m_y)^2}} = \frac{21,40}{\sqrt{4,9 \cdot 232,1}}$$

$$r = 0,635 \quad P(r = 0,635) = 99 \% \text{ hoch signifikant}$$

b) nach der Injektion von Angiografin[®]

$$r = \frac{S(x - m_x)(y - m_y)}{\sqrt{S(x - m_x)^2 S(y - m_y)^2}} = \frac{17,35}{\sqrt{3,1 \cdot 237,2}}$$

$$r = 0,64 \quad P(r = 0,64) = 99 \% \text{ hoch signifikant}$$

Regressionskoeffizienten Viskosität - Hämatokrit

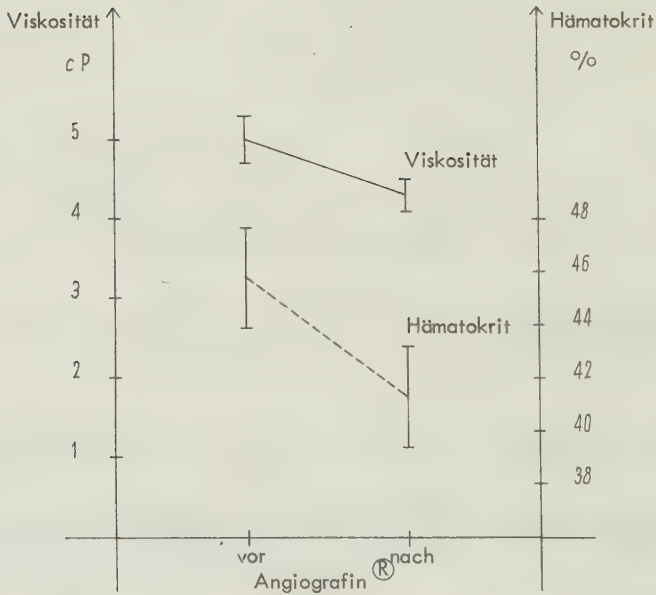
$$b_{y/x} = \frac{\text{Kovarianz}(x, y)}{\text{Varianz}(x)} = \frac{S(x - m_x)(y - m_y)}{S(x - m_x)^2} = \frac{17,35}{3,1} = 5,5 \% \text{ HKT}$$

Mit der Abnahme der Viskosität um 1 cP ist eine Abnahme des Hämatokrits um 5,5% verbunden.

$$b_{x/y} = \frac{\text{Kovarianz}(x, y)}{\text{Varianz}(y)} = \frac{S(x - m_x)(y - m_y)}{S(y - m_y)^2} = \frac{17,35}{237,2} = 0,07 \text{ cP}$$

Mit der Abnahme des Hämatokrit um 1 % nimmt die Viskosität um 0,07 cP ab. Umgekehrt ist mit einer Viskositätsabnahme von 0,07 cP aber nur eine HKT-abnahme von 1/3 % ($0,07 \times 5,5 = 0,39\%$) verbunden.

Mit dem Hämatokrit korrelierte Viskositätsverminderung des Venenblutes im Verlauf einer Arteriographie mit 100 ccm Angiografin[®] (Eigenviskosität $\eta_E = 4,90$ cP bei 37°C ; osmotischer Druck 38,4 bis 39,5 at bei 37°C) gemessen in einem Rotationsviskosimeter bei einem Schergrad von 230 sec^{-1} .



Block 6 : Propanidid und Halothan

Blutdruckänderung in Korrelation zum Viskositätsverhalten.

Pat.-Nr.	Systolischer Blutdruck (mm Hg)			Viskosität (cP)		
	vor Narkoseeinleitung	nach	Differenz	vor Narkoseeinleitung	nach	Differenz
601	130	115	- 15	7,1	6,6	- 0,5
602	185	140	- 45	5,3	4,1	- 0,8
603	140	115	- 25	6,4	5,3	- 1,1
604	120	105	- 15	5,6	5,0	- 0,6
605	155	125	- 30	4,4	4,6	+ 0,2
606	135	80	- 55	4,3	4,2	- 0,1
607	165	130	- 35	5,5	4,9	- 0,6
608	150	115	- 35	5,3	4,8	- 0,5
609	180	135	- 45	5,1	4,2	- 0,9
610	145	105	- 40	5,6	4,9	- 0,7
611	160	100	- 60	6,7	4,9	- 1,8
612	115	90	- 25	5,4	4,5	- 0,9
613	120	100	- 20	6,8	6,5	- 0,3
614	155	125	- 30	5,5	5,2	- 0,3

Mittlere Blutdruckdifferenz - 34 (mm Hg)Mittlere Viskositätsdifferenz - 0,6 (cP)

<u>Viskositätsvergleich</u>	vor	Narkoseeinleitung	nach
Anzahl	14,0		14,0
Summe X	79,0		69,8
$(\sum x)^2$	6245,7		4878,5
$\sum x^2$	454,9		356,0
Mittelwert	5,6		5,0
Summe $(x-m)^2$	8,8		7,5
Standardabweichung	0,8		0,8
Vertrauensgrenze	0,5		0,4

$$F = \frac{s_1^2}{s_2^2} = \frac{0,8^2}{0,8^2} = 1 ; n_1 = 14 ; n_2 = 14 ;$$

Der aus beiden Stichproben errechnete F - Wert ist $F < 2,48$ bei $P = 0,05$ und ergibt somit keinen gesicherten Hinweis auf Varianzunterschiede. Damit ist die Anwendung des T - Testes gerechtfertigt.

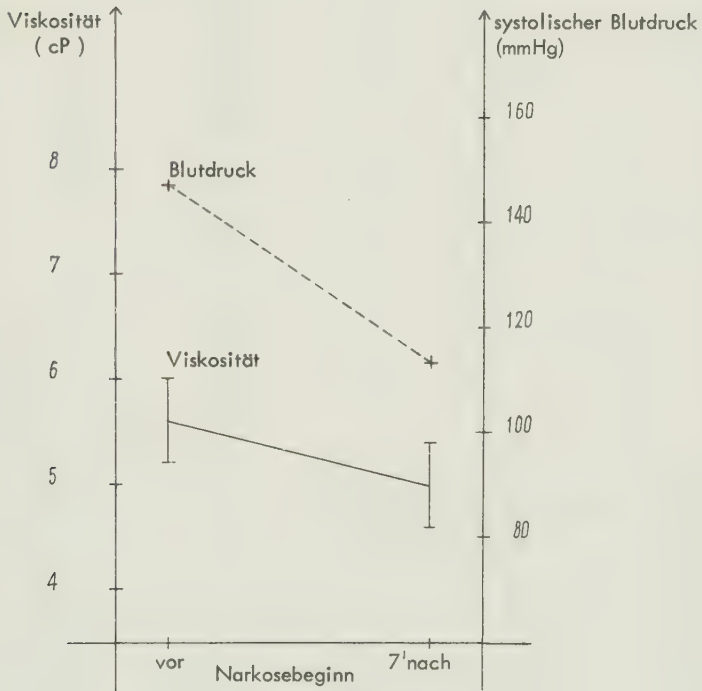
$$t = \frac{m_1 - m_2}{s} \sqrt{\frac{n_1 \cdot n_2}{n_1 + n_2}} \quad s = \sqrt{\frac{S(x_1 - m_1)^2 + S(x_2 - m_2)^2}{n_1 + n_2 - 2}}$$

$$t \leq -2,190 ; \quad 26 = \text{Anzahl der Freiheitsgrade.}$$

$$P(t \leq -2,190) = 97,5 \%$$

Die mittlere Viskositätsniedrigung von 0,6 cP vor und nach Narkoseeinleitung ist signifikant

Mit dem Blutdruck korrelierte Verminderung der Viskosität des Venenblutes, gemessen vor und 7 Minuten nach Einleiten der Allgemeinnarkose mit Propanidid, Halothan und Lachgas.



Block 6 : Propanidid, Halothan und Lachgas

Hämatokrituntersuchungen vor und nach Narkosebeginn

Pat.-Nr.	HKT vorher (%)	HKT nachher (%)	HKT-Differenz
603	51,5	50,7	- 0,8
604	38,0	36,5	- 1,5
606	46,2	45,0	- 1,2
607	44,2	42,5	- 1,7
610	53,2	52,0	- 1,2
611	51,0	49,0	- 2,0
612	46,2	45,0	- 1,2
613	54,7	53,5	- 1,2
614	49,5	48,5	- 1,0

Die mittlere Hämatokritdifferenz beträgt 1,3 %

Block 7 : Streptase[®]

Beeinflussung der Fließeigenschaften des Blutes, der Plasmafibrinogenkonzentration und des Hämatokrits.

Pat.-Nr.	Leerwert	2 Stunden	4 Stunden	16 Stunden	48 Stunden
----------	----------	-----------	-----------	------------	------------

Viskosität (cP)

701	7,1	6,3	6,3	6,8	5,0 ^x
702	4,2	2,6	2,8	2,6	2,1
703	4,8	1,1	-	-	1,0
704	4,2	3,6	3,9	4,5	4,2
705	4,6	4,0	4,3	4,5	4,5
706	5,3	2,2	-	2,4	3,5
707	5,4	4,7	-	4,5	4,5
708	4,7	4,0	4,4	4,4	4,3

Fibrinogen (mg/100 ml Plasma)

701	254	96	71	142	-
702	305	178	200	188	159
703	340	84	80	143	151
704	420	122	107	230	240
705	260	125	130	155	165
706	376	158	131	174	-
707	295	130	105	124	275
708	300	205	186	130	268

Hämatokrit (%)

701	50,0	46,0	--	46,0	33,0 ^x
702	44,0	44,0	44,0	45,5	44,5
703	38,5	38,5	--	37,0	40,5
704	46,0	46,0	--	46,0	43,5

Pat.-Nr.	Leerwert	2 Stunden	4 Stunden	16 Stunden	48 Stunden
705	49,5	49,0	48,0	50,5	50,0
706	48,0	48,0	--	50,0	49,0
707	44,5	43,0	--	43,0	41,0
708	51,5	51,5	50,5	53,5	50,0

Statistische Berechnungen der Viskosität

Anzahl	8,0	8,0	5,0	7,0	8,0
$\bar{Sx}$	40,2	28,5	21,6	29,6	29,2
$(\bar{Sx})^2$	1514,4	812,3	467,3	875,1	850,4
$\bar{Sx}^2$	207,9	119,6	99,9	137,9	119,5
m	5,0	3,6	4,3	4,2	3,6
$S(x-m)^2$	6,1	18,1	6,4	12,9	13,2
s	0,9	1,6	1,3	1,5	1,4
V. grenze	0,7	1,1	1,4	1,3	1,1

T - Test

Leerwert/2 h Wert	Leerwert/4 h Wert	Leerwert/16 h Wert	Leerwert/48 h Wert
t = 2,154	t = 1,147	t = 1,271	t = 2,342
f = 14	f = 11	f = 13	f = 14
P(t = 2,154) = 95 %	P(t = 1,147) = 71 %	P(t = 1,271) = 77 %	P(t = 2,342) = 95 %
<u>Signifikant</u>	<u>Nicht signifikant</u>	<u>Nicht signifikant</u>	<u>Signifikant</u>

Statistische Berechnungen des Fibrinogen

Anzahl	8,0	8,0	8,0	8,0	6,0
Sx	2550,0	1098,0	1010,0	1286,0	1258,0
$(Sx)^2$	6502500,0	1205604,0	1020100,0	1653796,0	1582564,0
Sx^2	835542,0	162354,0	142572,0	215434,0	280356,0
m	319,0	137,0	126,0	161,0	157,0
$S(x-m)^2$	185294,0	11694,0	16309,0	8709,0	16595,0
s	136,1	40,8	48,3	35,3	57,6
V. grenze	94,3	28,3	33,5	24,5	46,2

T - Test

Leerwert/2 h Wert	Leerwert/4 h Wert	Leerwert/16 h Wert	Leerwert/48 h Wert
t = 3,069	t = 3,217	t = 2,684	t = 2,313
f = 14	f = 14	f = 14	f = 12
P(t = 3,069) = 99 %	P(t = 3,217) = 99 %	P(t = 2,684) = 98 %	P(t = 2,313) = 95 %
<u>äußerst signifikant</u>	<u>äußerst signifikant</u>	<u>äußerst signifikant</u>	<u>signifikant</u>

Statistische Berechnungen des Hämatokrit

Anzahl	8,0	8,0	3,0	8,0	8,0
Sx	372,0	366,0	142,5	371,5	351,5
$(Sx)^2$	138384,0	133956,0	20306,3	138012,3	123552,3
Sx^2	17412,0	17037,0	6790,3	17432,8	15683,8
m	46,5	45,8	47,5	46,4	43,9
$S(x-m)^2$	123,0	292,5	21,5	181,2	239,8
s	4,2	6,5	3,3	5,1	5,9
V. grenze	2,9	4,5	3,7	3,5	4,1

T - Test

Leerwert / 2 h Wert	Leerwert / 4 h Wert	Leerwert / 16 h Wert	Leerwert / 48 h Wert
$t = 0,257$	$t = 0,369$	$t = 0,043$	$t = 1,022$
$f = 14$	$f = 9$	$f = 14$	$f = 14$
$P(t = 0,257) = 20 \%$	$P(t = 0,369) = 30 \%$	$P(t = 0,043) = 3 \%$	$P(t = 1,022) = 65 \%$
<u>nicht signifikant</u>	<u>nicht signifikant</u>	<u>nicht signifikant</u>	<u>nicht signifikant</u>

Korrelation zwischen Viskositäts- und Fibrinogenkonzentrationsabfall

Pat.-Nr.	Viskositätsabfall nach 2 h (cP)	Abnahme d. Fibrinogenkonzentration nach 2 h (mg/%)
701	- 0,8	- 158
702	- 1,6	- 127
703	- 3,7	- 256
704	- 0,6	- 298
705	- 0,6	- 135
706	- 3,1	- 218
707	- 0,7	- 165
708	- 0,7	- 95

Viskositätsabfall nach 2 h

Anzahl	8,0
S_x	11,8
$(S_x)^2$	139,2
S_x^2	28,2
$S(x-m)^2$	10,8
$S \times y$	= 2394,4
$S(x-m)(y-m)$	= 252,7

Abnahme d. Fibrinogenkonzentration nach 2 h

Anzahl	8,0
S_y	1452,0
$(S_y)^2$	2108304,0
S_y^2	297434,0
$S(y-m)^2$	33896,0

$$r = \frac{S(x - \bar{x})(y - \bar{y})}{\sqrt{S(x - \bar{x})^2 \cdot S(y - \bar{y})^2}} = \frac{252,7}{\sqrt{10,8 \cdot 33896}}$$

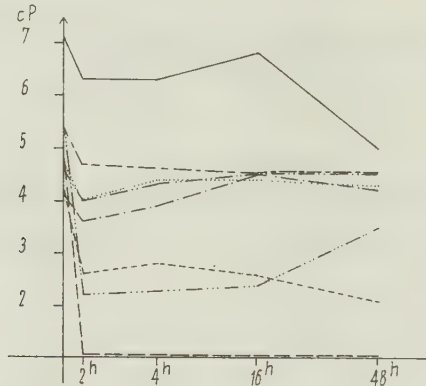
$$r = 0,4177 \quad 6 = \text{Anzahl der Freiheitsgrade}$$

Der Korrelationskoeffizient $r = 0,4177$ ist nicht signifikant!

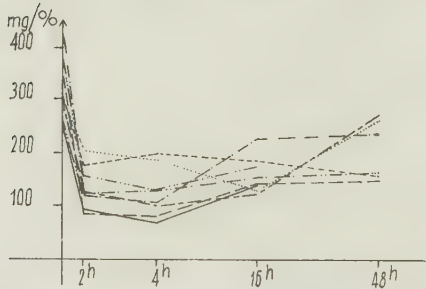
Beeinflussung der Viskosität durch Streptase®

Herabsetzung der Fibrinogenkonzentration im Plasma und damit verbundene Senkung der Blutviskosität bei gleichbleibendem Hämatokrit.

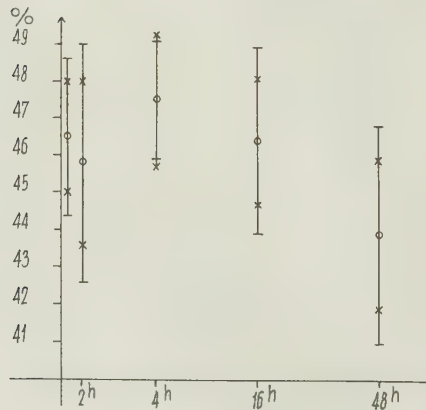
Viskosität



Fibrinogen



Hämatokrit



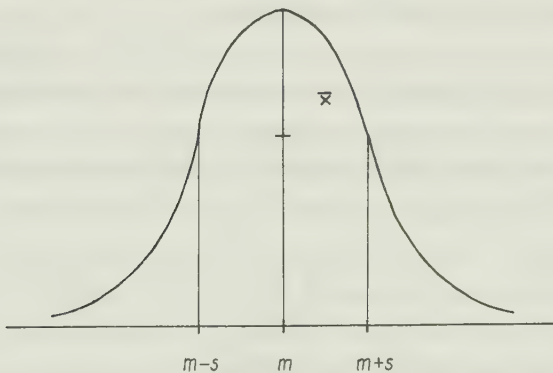
C. DISKUSSION

Viskositätsvergleichsmessungen ohne medikamentösen Einfluß

Bei Viskositätsvergleichsmessungen ohne medikamentösen Einfluß sind die Viskositätswerte bei wiederholten Blutentnahmen in 15-minütigem Abstand praktisch nicht verändert.

Die Schwankungsbreite der Viskosität reicht vom Minimalwert 3,2 cP bis zum Maximalwert 7,6 cP. Im Mittel liegen die Viskositätswerte bei 5,1 cP. Das Häufigkeitsdiagramm zeigt eine Verteilung vom Gauss'schen Typ.

Die bei wiederholten Messungen beobachteten mittleren Differenzen ($x_{A-B} = 0,05$ cP und $x_{B-C} = 0,09$ cP), die ungefähr gleich sind, sind statistisch nicht signifikant. Sie liegen innerhalb des Intervalls zwischen Mittelwert der Verteilung und Standardabweichung.



Bei den Viskositätsvergleichsmessungen sind die Schwankungen erstaunlich gering, was dafür spricht, daß die Methode besonders gut reproduzierbar ist, und daß die Viskositätsveränderungen zu Lasten der Medikamente gehen dürften.

Viskositätsverhalten nach Gabe von β -Pyridyl-carbinol (Ronicol[®])

Untersucht wurde bei 39 Patienten mit obliterierender Angiopathie die Viskosität des Blutes und der Blutdruck nach i.v. Infusion von:

100 mg β -Pyridyl-carbinol mit 100 ml physiologischer Kochsalzlösung

200 mg β -Pyridyl-carbinol unverdünnt

Kontrolluntersuchungen mit 100 ml physiologischer Kochsalzlösung

In nahezu allen Fällen konnte, hauptsächlich im Bereich der oberen Körperhälfte, eine mäßige bis starke Rötung der Haut festgestellt werden. Die Patienten gaben ein Wärmegefühl und Prickeln an.

Die Blutdrucksenkung ist ziemlich gering. Sie beträgt systolisch maximal 13 mm Hg, diastolisch 7 mm Hg nach parenteraler Verabfolgung von 200 mg Ronicol[®]. Nach 10 Minuten im Durchschnitt beginnt der Blutdruck wieder zum Ausgangswert zurückzukehren.

Die Viskosität des Blutes zeigte nach intravenöser Infusion von Ronicol[®] bei Patienten mit obliterierender Angiopathie keine signifikante Änderung.

Mit den derzeit gebräuchlichen Viskositätsmeßmethoden wird jeweils nur das Viskositätsverhalten des Gesamtkreislaufes registriert, das nicht als Konstante betrachtet werden darf, da den Strömungsgeschwindigkeiten entsprechend erhebliche lokale wie zeitliche Viskositätschwankungen auftreten. Das Viskositätsverhalten im Kapillarbereich, dem Gefäßwirkungsbereich von Ronicol[®], bleibt dagegen unerkannt.

Viskositätsveränderung nach Angiografin[®]

Die Viskositätsabnahme 5 Minuten nach Injektion von 100 ccm Angiografin[®] beträgt durchschnittlich 0,7 cP und ist statistisch hoch signifikant.

Die Abnahme des Hämatokrit ist mit durchschnittlich 4,5 % ebenso statistisch signifikant.

Es besteht ein signifikanter Zusammenhang zwischen Viskositätsabnahme und Hämatokritabnahme.

Die Beziehung zwischen Viskosität und Hämatokrit ist bei einem Korrelationskoeffizienten von $r = 0,64$ nicht streng linear. Die Ursache dieser Nichtübereinstimmung dürfte darin zu suchen sein, daß außer dem Hämatokrit auch andere Faktoren die Viskosität beeinflussen.

Der entscheidende Faktor dürfte die Hämatokritänderung sein, zu denken wäre auch an eine Änderung der Fluidität der Erythrozyten und damit der Verformbarkeit der Erythrozyten, die ja ganz entscheidend die Viskosität des Blutes bestimmt.

Beeinflussung der Viskosität durch Propanidid und Halothan

Nach Einleiten der Allgemeinnarkose mit Propanidid, Halothan und Lachgas kommt es durch Vasodilatation neben einer mäßigen Rötung und Warmwerden der Haut zu einem Blutdruckabfall von durchschnittlich systolisch 34 mm Hg. Gut korreliert zum Blutdruckabfall ist eine entsprechende Verminderung der Viskosität des Armvenenblutes. 7 Minuten nach Narkosebeginn sinkt die Viskosität im Mittel um 0,6 cP und ist statistisch signifikant. Es bleibt festzustellen, daß die Blutdrucksenkung durch Propanidid und Halothan bedingt ist, nicht aber durch Stickoxydul, das bei ausreichender Sauerstoffzufuhr den Blutdruck nicht verändert. (22) Wie Viskositätssenkung und Blutdrucksenkung in diesem Fall zusammenhängen, kann aufgrund unserer Untersuchungen nicht geklärt werden. Eine Verminderung der Viskosität um 10 %, wie sie im Mittel bei dieser Untersuchungsreihe gefunden wird, führt zu einer Verminderung des peripheren Widerstandes und damit, wenn keine Gegenregulationen eintreten, zu einer Verminderung des arteriellen Druckes.

Wie unter der Wirkung der Narkose eine Viskositätsverminderung zustande gekommen ist, läßt sich aus den vorliegenden Daten ebenfalls nicht erklären. Aus technischen Gründen wurde nur bei 9 von 14 Probanden der Hämatokrit vor und nach der Narkose bestimmt. Da es bei diesen Fällen nicht zu einem meßbaren Abfall des Hämatokrit gekommen ist, muß dabei die Viskositätsverminderung auf einem anderen Wege zustande gekommen sein. Denkbar wären auch hier wieder Veränderungen der Flexibilität der Erythrozyten.

Beeinflussung der Fließeigenschaften des Blutes durch Streptase[®]

Aus den rheologischen Untersuchungen geht hervor, daß die Fließeigenschaften des Blutes unter anderem ganz wesentlich von der Höhe der Fibrinogenkonzentration abhängen. Unter der Behandlung mit Streptase[®] kommt es zu einer äußerst signifikanten Fibrinogenerniedrigung und damit auch zu einer signifikanten Senkung der Blutviskosität. Der entscheidende Grund für die Viskositätssenkung ist die Fibrinogensenkung. Eine gleichzeitige Verminderung des Hämatokrits, wie sie in einem Teil der Fälle mit Streptasebehandlung, insbesondere wenn häufige Blutkontrollen gemacht werden, vorkommen, war bei unseren Probanden nicht festzustellen. Eine Verminderung des Hämatokrits als zusätzlich die Viskosität senkender Faktor, kommt deshalb in unseren Fällen nicht in Frage.

Je höher der Ausgangswert der Viskosität war, umso deutlicher war auch die Viskositätsverminderung.

Die Zahl der untersuchten Probanden war zu gering, um die Senkung der Blutviskosität durch die Verminderung der Plasmafibrinogenkonzentration auch statistisch zu sichern.

D. ZUSAMMENFASSUNG DER ERGEBNISSE

Es wurde die Viskosität des Blutes unter dem Einfluß verschiedener Medikamente und Substanzen bei Patienten mit obliterierender Angiopathie bestimmt.

Dabei konnten folgende wesentlichen Befunde erhoben werden:

1. Bei wiederholten Messungen ohne medikamentösen Einfluß bleibt die Viskosität, die im Mittel bei 5,1 cP liegt, konstant.
2. Untersuchungen über den rheologischen Effekt von Ronicol[®] zeigen eine geringe, statistisch jedoch nicht signifikante Viskositätserniedrigung.
3. Nach Injektion von Angiografin[®] fand sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen Viskositätsabnahme und Hämatokritabnahme.
4. Bei Narkosen mit Propanidid und Halothan kommt es zu einem Blutdruckabfall, der immer gut korreliert ist mit einer entsprechenden Verminderung der Blutviskosität.
5. Unter der fibrinolytischen Behandlung mit Streptase[®] findet sich eine äußerst signifikante Herabsetzung der Fibrinogenkonzentration und damit verbunden eine signifikante Senkung der Blutviskosität.

E. LITERATURVERZEICHNIS

1. Baitsch, G., Schäfer, M.: Die Medizinische Welt Nr. 35 (1969)
2. Berge, H.G., Achor, R.W.P., Christensen, N.A., Mason, H.L., Barker, N.W.: Amer. J. Med. 31, 24-36 (1961)
3. Bounameaux, Y.: A Multitest Study of Antiaggregating Agents. In Duckert, F. et al./ Ed./ Immunological Mechanisms in Blood Coagulation, Thromb. Diath. Haemorrhag. Suppl. 45, pp. 89-94, Schattauer, Stuttgart (1971)
4. Breddin, K., Böhle, E.: Die medikamentöse Beeinflussung der gesteigerten Thrombozytenagglutination bei Patienten mit Gefäßkrankheiten. Ver. Dtsch. Ges. Inn. Med. 71, 745-748 (1965)
5. Breddin, K.: Experimental and Clinical Investigations on the Adhesion and Aggregation of Human Platelets. Exp. Biol. Med. vol. 3, pp. 14-23, (1968)
6. Broghammer, H.: Diagnostik und Therapie peripherer Durchblutungsstörungen unter besonderer Berücksichtigung von β -Pyridyl-carbinol. Med. Welt Nr. 17, (1967)
7. Broghammer, H., Guckenbiehl, W.: Messungen einiger Kreislaufparameter und der Muskeldurchblutung am Unterschenkel bei Durchblutungsstörungen nach intravenöser Infusion von β -Pyridyl-carbinol. Med. Welt Nr. 20, 797-803, (1968)
8. Brookfield Engineering Laboratories, Inc, Solutions to sticky Problems, Stoughton Massachusetts, pp. 8-11
9. Chien, S.: Blood rheology and its relations to flow resistance and transcapillary exchange, with special reference to shock. Adv. Microcirc. 2. Karger, Basel 1969, p. 89
10. De Ritter: Drug Stand 28, 2, pp. 33-39, (1964)
11. Dintenfass, L. et al.: Viscosity and Clotting of Blood in Venous Thrombosis and Coronary Occlusions. Circul. Res. 14, 1, pp. 1-16 (1964)

12. Dintenfuss, L.: Blood viscosity, internal fluidity of the red cell, dynamic coagulation and the critical capillary radius as factors in the physiology and pathology of circulation and microcirculation. *Med. J. of Australia* 1, p. 688 (1968)
13. Dormandy, J.A.: Clinical significance of blood viscosity. *Ann. R. Coll. Surg.* 47, p. 211 (1970)
14. Ehrly, A.M.: Untersuchungen über die Senkung der Strukturviskosität menschlichen Blutes im Hinblick auf die Therapie angiologischer Erkrankungen unter besonderer Berücksichtigung der Blutlipide. Habilitationsschrift Frankfurt/Main. (1969)
15. Ehrly, A.M.: Zur Wirkung der Streptokinase beim Herzinfarkt: Rheologische Untersuchungen. *Die gelben Hefte* 19, pp. 973-978 (1970)
16. Fahraeus, R.: Die intravasculäre Erythrozytenaggregation und ihre Einwirkung auf die Rheologie des Blutes. *Rheolog. Acta* 1, p. 656 (1961)
17. Gottstein, U.: *Ärzt. Fortbildung* 17, p. 240 (1969)
18. Hampton, J.R., Harrison, M.J.G., Honour, A.J., Mitchel, J.R.A.: Platelet Behaviour and Drugs used in Cardiovascular Disease. *Cardiovasc. Res.* 1, Nr. 2, pp. 101-107 (1967)
19. Heinrich, F.: Pharmakologische Grundlagen der Therapie chronischer arterieller Verschlusskrankheiten. *Therapiewoche* 5/6 (1972)
20. Hess, H.: Neue Überlegungen zur Physiopathologie obliterierender Angiopathien. *Fortschritte d. Med.* 20/21. pp. 833-838 (1970)
21. Imhof, P., Imhof, M., Eichenberger, E., Lavener, H.: *Schweiz. med. Wschr.* 89, 28, pp. 736-740 (1959)
22. Kuschinsky, G., Lüllmann, H.: *Kurzes Lehrbuch der Pharmakologie*, pp. 80, 155-161 (1970)
23. Lieb, W.: *Photographie und Forschung* 6, pp. 182-192, (1955)
24. Loehrke, I.: *Dissertation Freiburg* (1951) Kapillarmikroskopische Untersuchungen
25. Merrill, E.W.: Rheology of human blood as a homogenous substance near and at zero shear rate. Effect of temperature and hematocrit. *Biophysical J.* 3, p. 199 (1963)

26. Merrill, E.W., Cokelet, G.C., Britten, A., Wells, R.E.: Non-Newtonian rheology of human blood. Effect of fibrinogen deduced by "subtraction". *Circulat. Res.* 13, 48 (1963)
27. Meßmer, K., Sunder-Plassmann, L.: Volumenmangel - Volumenverteilungsstörungen. In: Schock und Schocktherapie. Kolloquium in Frankfurt-Höchst, 8.4.1972
28. Raaflaub, A.: *Experientia* 22, p. 258 (1966)
29. Schettler, G.: Platelets and the Vessel Wall-Fibrin Deposition. Symposium of the European Atherosclerosis Group. 15. bis 17. Juni 1969, pp. 171-175. Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1970
30. Sunder-Plassmann, L., Meßmer, K.: Dynamic der Mikrozirkulation im Schock: Hämorheologische und hämodynamische Veränderungen. *Z. Prakt. Anästh.* 7, pp. 95-106 (1972)
31. Thies, H.A., Giebel, M., Kastner, I.: 5. Hamburger Symposium Blutgerinnung 26.6.1962, pp. 93-140
32. Ursprung, J.: Atherosclerosis, *Ann. Rept. Med. Chem.* pp. 187-198 (1966)
33. Voss, D.: *Med. Welt* 52, pp. 2007-2703 (1963)
34. Wells, R.E., Denton, R., Merrill, E.W.: Measurement of Viscosity of Biologic Fluids by Cone Plate Viscosimeter. *J. Lab. Clin. Med.* 57, 4, pp. 646-656 (1964)
35. Wells, R.E., Gawronski, R.H., Cox, P.J., Perera, R.B.: Influence of fibrinogen on flow properties of erythrocyte suspensions. *Amer. J. Physiol.* 207, 1035, (1964)
36. Zeller, W., Schön, H., Wüst, H., Anders, U., Ammon, H.P.T.: Untersuchungen der hyperlipämischen Atherosklerose und der Epithelverfettung mit β -Pyridyl-carbinol. *Klin. Wschr.* 44, p. 1022 (1966)
37. Zöllner, N., Gudenzi, M.: Behandlung der Hypercholesterinämie mit β -Pyridyl-carbinol. *Med. Klin.* 61, pp. 1996 u. 2036 (1966)
38. Zöllner, N., Schmidt-Garve, H.J., Wolfram, G.: Behandlung der Hypercholesterinämie mit β -Pyridyl-carbinol. *Med. Klin.* 13, pp. 474-484 (1971)

Herrn Professor Dr. med. H. Hess darf ich für die Überlassung des Themas, für die Übernahme des Referates und die häufige freundliche Unterstützung bei der Durchführung meiner Arbeit sehr herzlich danken.

Ebenso danke ich Herrn Professor Dr. med. N. Zöllner für die Übernahme des Koreferates.

F. LEBENS LAUF

Am 12.8.1946 bin ich als Tochter des Ingenieurs Gustav Wiebach und seiner Ehefrau Karolina, geb. Mühlthaler in München geboren.

In München besuchte ich das Humanistische Gymnasium am Anger, wo ich 1965 mit der Reifeprüfung abschloß.

1965 Immatrikulation für Medizin an der Ludwig Maximilian-Universität München. Im vorletzten klinischen Semester nahm ich eine Doktorarbeit an. Juni 1973 Abschluß des Medizinstudiums mit dem Staatsexamen an der Ludwig Maximilian-Universität München. Die Approbation als Arzt wurde mir im Dezember 1973 erteilt.

Bis zu meiner Eheschließung am 26.4.1974 mit dem Diplom-Kaufmann Dr. rer. com. Karl Barborka aus Wien war ich an der Universitätshautklinik in Wien als Assistenzärztin tätig.

Mein Berufsziel ist die Weiterbildung zum Facharzt für Dermatologie und Venerologie.

München, den 26.8.1974

